Aus dem königl. Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt a. Main.

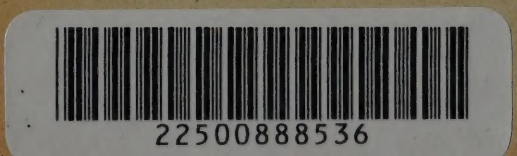
Ueber den Mechanismus der Antiamboceptorwirkung.

Von

P. Ehrlich und **H. Sachs.**

(Sonderabdruck aus der Berliner klinischen Wochenschr., 1905, No. 19 und 20.)

WELLCOME INSTITUTE LIBRARY
Coll. welMOmec
Coll. pam
No. WH 100
1905
E33u



Sonderabdruck aus der Berliner klinischen Wochenschr., 1905, No. 19 und 20.

Aus dem königl. Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt a. Main.

Ueber den Mechanismus der Antiamboceptorwirkung.

Von

P. Ehrlich und H. Sachs.

Die Beziehungen zwischen Antikörper und immunitätsauslösender Substanz — Antigen — haben durch das tiefere Eindringen in das Wesen der Immunitätsvorgänge insofern eine veränderte Auffassung erfahren, als man den Begriff der Spezifität in präziserer Form definieren lernte. Hatte man früher angenommen, dass ein immunisatorisch erzeugter Antikörper einzig und allein gegen diejenige Substanz wirkt, durch welche er erzeugt ist, so häuften sich bei eingehenderer Analyse rasch die Erfahrungen, die ein scheinbares Durchbrechen dieses Gesetzes vortäuschten. Ein klarer Einblick wurde erst ermöglicht durch die strenge Charakterisierung des Receptors als das die Immunitätsreaktion auslösende Agens. In Konsequenz der Receptorentheorie konnte von einer Spezifität der Antikörper nur in dem Sinne gesprochen werden, „dass hierunter jedesmal die spezifischen Beziehungen zwischen den einzelnen Typen von Antikörpern und von Receptoren verstanden werden[1])“. Da nun derselbe Receptor nicht nur innerhalb derselben Tierspezies unter verschiedenartigen Zellen oder Stoffen verschiedener Funktion, sondern auch bei verschiedenen Tierarten verbreitet sein kann, so konnte von einer

1) cf. Ehrlich u. Morgenroth, Ueber Hämolysine. VI. Mitteil. Berliner klin. Wochenschr., 1901, No. 21 u. 22.

Spezifität der Antikörper im zoologischen Sinne, oder in bezug auf die morphologischen oder funktionellen Eigenschaften der Antigene keine Rede mehr sein. Spezifisch wirkt der Antikörper nur auf den Receptor, d. h. auf diejenigen Elemente, welche den geeigneten Receptor besitzen.

Eine besondere Stellung unter den immunitätsauslösenden Substanzen nehmen nun die Receptoren dritter Ordnung ein, welche im freien Zustande die Amboceptoren darstellen. Den Amboceptoren kommt bekanntlich eine doppelte Funktion zu. Sie müssen sich einerseits mit der cytophilen Gruppe an die Zelle anlagern, sich andererseits mit der complementophilen Gruppe mit dem Complement vereinigen. Jede dieser beiden haptophoren Gruppen wird nun entsprechende Antikörper auslösen können, wie dies der eine von uns bereits im Jahre 1900 in der Croonian Lecture ausgesprochen hat[1]):

„The lysine, be it bacteriolysine or haemolysine possesses altogether three haptophore groups, of which two belong to the „immune-body" and one to the „complement". Each one of these haptophore groups can be bound by an appropriate „anti-group". Three „anti-groups" are thus conceivable, any one of which by uniting with one of the haptophore groups of the lysine, can frustrate the action of the lysine."

Es sind also nach der Amboceptorentheorie von vornherein zwei verschiedenartige Antiamboceptoren denkbar, welche beide die Amboceptorwirkung aufheben, der eine durch Verhinderung des Herantretens an die Zelle, der andere durch die Besetzung der das Complement bindenden Gruppe. Waren nun die immunisatorisch erzeugten Antiamboceptoren ursprünglich[2]) als gegen die cytophile Gruppe gerichtete Antikörper aufgefasst worden, so musste die Demonstration von Antikörpern der complementophilen Gruppe zur Stütze der Amboceptorentheorie in höchstem Maasse erwünscht sein. Dieses noch fehlende Glied in der Kette der Beweise hat Bordet[3]) in einer jüngst erschienenen Arbeit geliefert, und es ist verwunderlich, wenn er seine die Amboceptorentheorie in schönster Weise bestätigende Entdeckung zu einer Bekämpfung der Receptorenlehre benutzt.

---

1) P. Ehrlich, On Immunity with special Reference to Cell Life. Proceedings of the Royal Society, 1900, Vol. 66.

2) Ehrlich u. Morgenroth, l. c.

3) J. Bordet, Les propriétés des antisensibilisatrices et les théories chimiques de l'immunité. Annals de l'Inst. Pasteur, 1904, T. 18, No. 10.

Bordet hat gefunden, dass man ebenso wie durch Vorbehandlung mit hämolytischem Immunserum, auch durch Vorbehandlung mit dem gleichartigen Normalserum Antiamboceptoren erzeugen kann, auch wenn das normale Serum gar keine entsprechenden Amboceptoren enthält. Er behandelte Meerschweinchen mit normalem Kaninchenserum, welches keine hämolytischen Amboceptoren für Ochsenblut besitzt, und gewann ein Immunserum, welches gleichwohl die Wirkung der vom Kaninchen durch Immunisierung mit Ochsenblut gewonnenen Amboceptoren aufzuheben vermochte. Das ist gewiss ein Befund, dessen Erklärung im Rahmen der Bordet'schen Sensibilisierungstheorie unermesslichen Schwierigkeiten begegnet. Denn da nach Bordet diesen Immunsubstanzen, seinen Sensibilisatoren, lediglich die eine Funktion zukommt, sich mit den empfindlichen Zellen zu verbinden, um diese aufnahmefähig für das Complement zu machen, so ist nicht zu verstehen, wieso ein Serum, welches gar keine Sensibilisatoren für die betreffende Zellart besitzt, dennoch gegen solche gerichtete Antikörper auslösen kann. Anders, wenn wir den Vorgang vom Standpunkt der Amboceptorentheorie betrachten. Dann ergibt sich nach dem Gesagten ohne weiteres die Möglichkeit zweier funktionell differenter Antiamboceptorentypen. Da im Falle Bordet's das zur Immunisierung benutzte normale Kaninchenserum keine Amboceptoren, d. h. keine cytophilen Gruppen für Ochsenblut enthält, so werden die erzeugten Antikörper natürlich keine gegen die cytophilen Gruppen gerichteten Anti-Amboceptoren sein können. Man wird sie also schon per exclusionem als Antiamboceptoren der complementophilen Gruppe auffassen müssen, und dass dem so ist, darauf weist in der Tat das von Bordet erbrachte Tatsachenmaterial mit aller Evidenz hin.

Wenn derartige Antiamboceptoren erzeugt werden sollen, so ist als Bedingung nur notwendig, dass in dem zur Immunisierung benutzten Serum die entsprechenden complementophilen Gruppen vorhanden sind. Ist dies nun im normalen Kaninchenserum der Fall? Jedes normale Serum enthält ja, wie auch Bordet zugibt, eine grosse Reihe verschiedenartiger Amboceptoren. Wenn durch künstliche Immunisierung mit einer Zellart ein neuer spezifischer Amboceptor im Serum entsteht, so ist das neue Element im Receptorenapparat eigentlich nur die cytophile Gruppe, die eben immunisatorisch ausgelöst worden ist. Im complementophilen Apparat aber braucht

sich qualitativ nichts geändert zu haben, nach unserer Auffassung ist es sogar im wesentlichen nicht der Fall, es ist nur eine der Neubildung der Immunkörper entsprechende Vermehrung der complementophilen Gruppen eingetreten, wie dies bereits in folgenden Worten[1]) ausgedrückt ist: „Wir gelangen meines Erachtens zu einer richtigen Vorstellung, wenn wir von der Anschauung ausgehen, dass im allgemeinen die spezifischen Amboceptoren in ihrem complementophilen Teil einen einheitlichen Bau aufweisen, dagegen in ihrer cytophilen Gruppe, welche physiologisch der Nährstoffaufnahme dient, in hohem Maasse differieren."

Dieser einheitliche Bau des complementophilen Teils[2]) steht nun nicht etwa mit der Vielheit der Complemente im Widerspruch. Den verschiedenen Complementen müssen ja allerdings verschiedene complementophile Gruppen entsprechen. Es wurde aber bereits in der VI. Mitteilung über Hämolysine[3]) ausgeführt, dass ein Immunkörper neben einer bestimmten cytophilen Gruppe zwei, drei oder mehr complementophile Gruppen enthält. In einer späteren Arbeit ist dann von unserer Seite[4]) auf Grund gemeinsam mit Marshall erhobener experimenteller Befunde direkt für diese Auffassung eingetreten worden, die ja übrigens auch den Versuchen Bordet's, nach welchen ein Amboceptor nach seiner Verankerung an zellige Elemente ein Serum so gut wie ganz seines Komplementgehalts berauben kann, in einfachster Weise Rechnung trägt. Wir werden uns also den Amboceptor konstitutionell als Polyceptor vorzustellen haben und annehmen müssen, dass die Amboceptoren einer bestimmten Tierspezies sämtlich mit einer grossen Reihe komplementophiler Gruppen ausgestattet sind, die im einzelnen mannig-

---

1) P. Ehrlich, Betrachtungen über den Mechanismus der Amboceptorwirkung und seine teleologische Bedeutung. Koch-Festschrift. Jena 1903.

2) Wir müssen es dahingestellt sein lassen, ob der complementophile Komplex in der Tat in seiner Gesamtheit einheitlich ist, oder ob nicht gewisse Partialgruppen bei den einzelnen Amboceptortypen derselben Tierart doch differieren. Ein solches Verhalten wäre sehr wohl denkbar; jedenfalls aber müssen wir annehmen, dass der complementophile Apparat der Amboceptoren einer bestimmten Tierspezies zum mindesten in einem wesentlichen Teil seiner haptophoren Funktionen identisch und dadurch als von der betreffenden Tierart stammend charakterisiert ist.

3) Ehrlich und Morgenroth, l. c.

4) P. Ehrlich und H. T. Marshall, Ueber die complementophilen Gruppen der Amboceptoren. Berl. klin. Wochenschr. 1902, No. 25.

fach variieren, in ihrer Gesamtheit aber einen einheitlichen Komplex darstellen, der bei sämtlichen Amboceptoren desselben Serums reproduziert sind. Different und spezifisch sind die Amboceptoren im allgemeinen nur in bezug auf die cytophile Gruppe.

Wenn dem aber so ist, so wird es ohne weiteres klar, dass gegen die komplementophilen Gruppen gerichtete Anti-Amboceptoren, die durch Vorbehandlung mit irgend einem Amboceptor gewonnen sind, gegen sämtliche Amboceptoren derselben Tierart, seien sie normalerweise im Serum vorhanden oder durch Immunisierung gewonnen, wirken müssen. Denn der komplementophile Amboceptorenapparat ist eben bei allen Amboceptorentypen einer Spezies derselbe. So kommt es dann, dass ein durch Vorbehandlung mit normalem Serum erzeugtes Immunserum dank der im Serum vorhandenen normalen Amboceptoren Antiamboceptoren gegen die künstlich erzeugten Amboceptoren der gleichen Tierspezies enthält. Auf diese Weise erklären sich die älteren Befunde von Pfeiffer und Friedberger[1]), nach denen durch Vorbehandlung mit Choleraserum erzeugte Antiamboceptoren[2]) auch gegen Typhusserum wirken, und die neuen Versuchsergebnisse Bordet's ohne weiteres. Wir müssen es ganz besonders hervorheben, dass das wichtigste Faktum der Bordet'schen Arbeit, die Nichtspezifität der Antiamboceptoren in bezug auf die cytophile Gruppe, bereits von Pfeiffer und Friedberger festgestellt worden ist, und Pfeiffer und Friedberger haben diese Tatsache auch in völliger Uebereinstimmung mit unseren Anschauungen erklärt, wenn sie sagen: „Wir sind geneigt anzunehmen, dass die

---

1) R. Pfeiffer und E. Friedberger, Weitere Beiträge zur Frage der Antisera und deren Beziehungen zu den bakteriolytischen Amboceptoren. Centralbl. f. Bakter. 1904, Bd. 37, No. 1; cf. auch 1903, Bd. 34, No. 1.

2) Für die gegen die komplementophilen Gruppen gerichteten Antiamboceptoren kann natürlich der von Ehrlich und Morgenroth (Berliner klin. Wochenschr. 1901, No. 21) aufgestellte Satz nicht gelten, dass „es, wenn nicht ein glücklicher Zufall im Einzelfall mitspielt, als unwahrscheinlich erscheint, Antiimmunkörper, welche gegen die baktericiden Immunkörper gerichtet sind, zu erzielen." Diese Voraussage bezieht sich nur auf die gegen die cytophilen Gruppen gerichteten Antikörper, indem anzunehmen ist, dass die cytophilen Gruppen, welche ihre natürlichen Gegengruppen in Bakterienzellen haben, dieselben nicht in den Zellen höherer Tiere finden. Für die auf den komplementophilen Komplex wirkenden Antiamboceptoren kann diese Einschränkung aber nicht angewandt werden. Damit sind die gegen diesen Punkt erhobenen Einwände Bordet's ohne weiteres erledigt.

verschiedenen Immunkörper ein und derselben Tierspezies, um in der Ehrlich'schen Nomenklatur zu sprechen, eine Gruppe gemeinsam haben, welche sie eben als aus dem spezifischen Tierorganismus herstammend charakterisiert, und dass das Antiserum mit dieser Gruppe irgend welche Beziehungen haben muss." Wir möchten dem hinzufügen, dass es uns vorläufig am einfachsten erscheint, diese für die Tierart spezifische Gruppe oder Gruppen dem komplementophilen Komplex zuzurechnen. Wir unterscheiden am Amboceptor eine spezifische cytophile Gruppe und einen grossen Apparat komplementophiler Gruppen, denen ausser der Verankerung an die Zelle alle übrigen Funktionen zukommen. Bei der prinzipiellen Gleichartigkeit von normalen und immunisatorisch erzeugten Amboceptoren, auf die wir stets hingewiesen haben, war es selbstverständlich, dass man die nämlichen Antiamboceptoren auch durch Vorbehandlung mit normalen Amboceptoren erzeugen kann, und nur die experimentelle Bestätigung dieser nach der Amboceptorentheorie zu erwartenden Analogie ist der tatsächliche Inhalt der Bordet'schen Arbeit.

Wir haben die Angaben Bordet's ohne weiteres bestätigen können. Es stand uns das Serum einer mit normalem Kaninchenserum vorbehandelten Ziege zur Verfügung, und wir konnten uns leicht davon überzeugen, dass dieses Serum gegen spezifische vom Kaninchen durch Immunisierung mit Ochsenblut gewonnene Amboceptoren im Sinne eines Antiamboceptors wirkt. Ebenso gelang es uns durch Zusatz des Antiamboceptors zu bereits sensibilisierten Blutkörperchen, die letzteren vor der Hämolyse durch Komplement zu bewahren, was ja nach unseren Ausführungen nur zu erwarten ist. Der Antiamboceptor wirkt eben wie ein Komplementoid im Sinne der von uns[1]) analysierten Komplementoidverstopfung, indem er die komplementophilen Gruppen besetzt und so die Verankerung des Komplements hindert[2]).

---

1) Ehrlich und Sachs, Ueber den Mechanismus der Amboceptorenwirkung. Berl. klin. Woch. 1902, No. 21.

2) Wir möchten nicht unerwähnt lassen, dass wir diese Versuche im Gegensatz zu Bordet ohne Zusatz von inaktivem Meerschweinchenserum anstellten und trotzdem die Aufhebung der Hämolyse durch nachträglichen Zusatz von Antiamboceptor erhielten. Es scheint uns diese einfachere Versuchsanordnung beweiskräftiger zu sein. Denn dass das Meerschweinchenserum als besseres Suspensionsmittel die Blutkörperchen im Gegensatz zur physiologischen Kochsalzlösung intakt lässt, ist doch recht unwahrscheinlich, und überdies hemmt inaktives Meerschweinchen-

Die Aufhebung der Antiamboceptorwirkung durch normales Kaninchenserum ist gleichfalls, wie Bordet angibt und wir bestätigen konnten, ohne weiteres zu demonstrieren. Es ist ja auch klar, dass die normalen Amboceptoren, durch deren komplementophile Gruppen der Antiamboceptor ausgelöst ist, den Antiamboceptor binden und ihn so von den im gegebenen Fall zur Wirkung gelangenden Amboceptor ablenken können. Es entspricht diese Erscheinung, da wir den Antiamboceptor im Sinne eines Komplementoids aufzufassen haben, in ihrem Prinzip ganz der Neisser-Wechsberg'schen Komplementablenkung[1]).

Der ganze Komplex von Erscheinungen, den wir eben besprochen haben, zeigt in eklatanter Weise, dass unsere Annahme, dass es sich bei den Antiamboceptoren Bordet's um gegen die komplementophilen Gruppen gerichtete Antikörper handelt, mit den gefundenen Tatsachen im besten Einklang steht. Grade die Existenz von solchen Antiamboceptoren beweist wiederum aufs neue, dass die Amboceptorentheorie für die Erklärung der Amboceptorenwirkung zu recht besteht. Nach der Sensibilisierungstheorie Bordet's sind nur solche Antiamboceptoren denkbar, die den Herantritt des Amboceptors an die Zelle hindern. Gibt es aber auch andersartige Antiamboceptoren, wie durch die hier erörterten Befunde bewiesen ist, so müssen eben dem Amboceptor noch andere Affinitäten zukommen, als diejenigen zur Zelle, und wir gelangen damit zu der den Begriff Amboceptor definierenden Auffassung. Die Sensibilisierungstheorie muss also fallen gelassen werden.

---

serum an sich nach unseren Erfahrungen die Hämolyse von Ochsenblut durch Amboceptor und Komplement (Meerschweinchen), so dass es bei Anwesenheit von Meerschweinchenserum unbewiesen bleiben muss, ob das Ausbleiben der Hämolyse durch den Antiamboceptor bedingt ist.

1) Das nachträgliche Abreissen des bereits an die sensibilisierten Blutkörperchen gebundenen Antiamboceptors durch normalen Amboceptor, konnten wir allerdings im Gegensatz zu Bordet nicht erzielen. Es muss sich wohl in unserem Falle um eine so rasche Verfestigung der Verbindung „Sensibilisierte Zelle—Antiamboceptor" handeln, dass sie durch den normalen Amboceptor nicht mehr gesprengt werden kann. Auch Bordet gibt ja an, dass die Sprengung der Verbindung nur eine gewisse Zeit lang möglich ist, indem später eine Verfestigung eintritt. Wir begrüssen es mit Freude, dass Bordet den für das Verständnis der Immunitätsvorgänge im Sinne der Receptorentheorie so wichtigen Begriff der Verfestigung acceptiert hat.

Als weitere Frage ergibt sich nun, ob man durch Immunisierung mit Amboceptoren auch gegen die cytophile Gruppe gerichtete Antiamboceptoren erzeugen kann. Wir haben in dieser Hinsicht ein zweites Antiamboceptorenserum, das gleichfalls von der Ziege, aber durch Immunisierung mit einem, beim Kaninchen durch Vorbehandlung mit Ochsenblut erzeugten, Immunserum gewonnen war, untersucht und seine Eigenschaften mit dem durch normales Kaninchenserum erzeugten Antiserum verglichen. Unsere Versuche liessen aber eine Entscheidung der angeregten Frage nicht ermöglichen. Wir müssen es dahingestellt sein lassen, ob unter den mit Immunserum erzeugten Antiamboceptoren auch solche, die gegen die cytophile Gruppe gerichtet sind, vorhanden waren. Es ist sehr wohl denkbar, dass trotz der Anwesenheit der cytophilen Gruppen diese gar nicht immunitätsauslösend wirken können, indem die komplementophilen Gruppen stets leichter die entsprechenden Gegengruppen im Organismus vorfinden und dadurch allein zur Bindung an die Gewebsreceptoren gelangen. Man müsste dann versuchen, den komplementophilen Komplex vor der Injektion durch geeignete Mittel zu zerstören (cytophile Amboceptoide) oder ihn vorher durch entsprechende Antikörper zu neutralisieren. Weiteren eingehenden Analysen muss es vorbehalten bleiben, diese Frage zu klären.

Wir sind bei unseren Untersuchungen einem sehr merkwürdigen Phänomen begegnet, das nicht nur von einer gewissen praktischen Bedeutung ist, sondern auch in theoretischer Hinsicht das grösste Interesse verdient. Es zeigt uns nämlich grade das entgegengesetzte Verhalten, wie das von Bordet beschriebene. Hatte Bordet gefunden, dass das Antiserum auf den an die Zelle verankerten Amboceptor als Antiamboceptor wirkt, und dass diese Wirkung durch normales Kaninchenserum aufgehoben wird, so sind wir einem Falle begegnet, der gewissermaassen das Spiegelbild zu dem von Bordet entworfenen Schema darstellt. Es kann also im strikten Gegensatze zu Bordet vorkommen, dass der Antiamboceptor an sich nicht wirkt und erst durch einen Zusatz normalen Kaninchenserums zur Wirksamkeit gelangt. Wir haben nämlich konstant beobachtet, dass im Heilversuch, d. h. nach vorheriger Bindung des Amboceptors an die Zelle, grössere Mengen des durch Immunserum erzeugten Antiserums nicht mehr

die Hämolyse verhinderten. Wir lassen zur Illustration ein Versuchsbeispiel folgen:

Es wurden zu einer Reihe von Reagenzgläschen, welche absteigende Mengen des Antiserums enthielten, je 1 ccm Ochsenblut gesetzt, das vorher durch 0,003 ccm (= $1^1/_2$ Amboceptoreinheiten) des vom Kaninchen durch Vorbehandlung mit Ochsenblut gewonnenen Amboceptors sensibilisiert und darauf durch Zentrifugieren von den Serumbestandteilen befreit war. Nach $^1/_2$ stündigem Digerieren wurden die Blutkörperchen abzentrifugiert und die Sedimente nach Zufügen von 0,1 ccm Meerschweinchenserum als Komplement in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt. Das Versuchsergebnis ist aus folgender Tabelle 1 zu ersehen.

Tabelle 1.

Mengen des Antiserums (von der Ziege durch Vorbehandlung mit beim Kaninchen durch Ochsenblutinjekt. erzeugten Amboceptor gewonnen) ccm	Grad der eingetretenen Hämolyse
0,1	komplett
0,05	stark
0,025	mässig
0,015	wenig
0,01	0
0,005	Spürchen
0,0025	sehr wenig
0,0015	mässig
0.001	fast komplett
0,0005	komplett
0,00025	komplett
0	komplett

Die Tabelle zeigt das sonderbare Resultat, dass bei einem gewissen Ueberschuss des Antiserums die Aufhebung der Hämolyse unterbleibt. Dieses paradoxe Verhalten konnten wir ausschliesslich bei dem durch Immunserum erzeugten Antiserum und nur im Heilversuch beobachten. Wurde dasselbe Antiserum zu Schutzversuchen benutzt, d. h. vor dem Zufügen der Blutkörperchen mit Amboceptor gemischt, oder kam das durch normales Kaninchenserum erzeugte Antiserum zur Anwendung, so verliefen die Reihen regelmässig, indem mit der Steigerung der Antiserummenge auch die antilytische Wirkung wuchs. Ob wir es hierbei mit einem prinzipiellen Unterschied zwischen den durch Normal- und Immunserum erzeugten Antiseris zu tun haben, oder ob es sich um eine individuelle Varietät handelt, muss dahingestellt bleiben. Ueber den

Mechanismus des Phänomens konnten wir uns aber insoweit Klarheit verschaffen, als wir uns davon überzeugten, dass die An- oder Abwesenheit der den Amboceptor enthaltenden minimalen Mengen normalen Kaninchenserums das ausschlaggebende Moment darstellen. Sensibilisiert man nämlich die Blutkörperchen mit Amboceptor, ohne die Serumflüssigkeit durch nachheriges Zentrifugieren zu entfernen, so zeigt der Heilversuch einen regelmässigen Verlauf, indem die Aufhebung der antilytischen Wirkung durch einen Antiserumüberschuss nicht mehr wahrzunehmen ist. Das gleiche tritt ein, wenn wir die sensibilisierten Blutkörperchen abzentrifugieren und die Serumflüssigkeit durch die entsprechende Menge Normalserum (in unseren Versuchen: 0,003 ccm) ersetzen. Die im Normalserum wirkende Substanz ist zwar bei 56° thermostabil, wird aber durch $^1/_2$stündiges Erhitzen auf 100° zerstört. Ein Versuch möge die geschilderten Verhältnisse demonstrieren:

Dabei wurden die mit 0,003 ccm sensibilisierten und abzentrifugierten Blutkörperchen mit einer reichlich überschüssigen Menge (0,5 ccm) des Antiserums versetzt, die an sich eben der die antilytische Wirkung aufhebenden Zone entsprach. Dazu kamen absteigende Mengen auf 56° und auf 100° erhitzten normalen Kaninchenserums. Nach $^1/_2$stündigem Stehen wurden die Blutkörperchen abzentrifugiert und in Kochsalzlösung, der 0,1 ccm Meerschweinchenserum (Komplement) zugefügt war, aufgeschwemmt. Das Resultat zeigt die folgende Tabelle.

Tabelle 2.

Mengen des normalen Kaninchenserums ccm	1 ccm 5 proz. Ochsenblut (mit 0,003 ccm sensibilisiert) + 0,5 ccm Antiserum + normales Kaninchenserum:	
	a) auf 56° erhitzt. Grad der Hämolyse	b) auf 100° erhitzt. Grad der Hämolyse
0,005	0	complet
0,003	0	
0,0015	wenig	
0,001	mässig	
0,0005	complet	
0	complet	

Wir sehen also, welchen gewaltigen Ausschlag die Anwesenheit oder das Fehlen einer so geringfügigen Menge Normalserum bedingen kann. Dadurch ist der im Schutz- und im Heilversuch auftretende Unterschied ohne weiteres erklärt. Denn im Schutzversuch werden ja Amboceptor und Antiamboceptor

zuerst gemischt. Sämtliche normalen Serumbestandteile treten also mit in Reaktion, während sie im Heilversuch durch das Abzentrifugieren der sensibilisierten Blutkörperchen entfernt sind.

Wie werden wir uns nun den Mechanismus des hier beschriebenen Phänomens vorzustellen haben? Erscheinungen, bei denen durch einen Ueberschuss einer Substanz der Charakter der Reaktion sich ändert, wie dies in unserem Falle durch das Ausbleiben der antilytischen Wirkung bei einem gewissen Ueberschuss des Antiserums geschieht, deuten ja nicht selten auf die Anwesenheit von differenten Substanzen mit andersartiger Funktion hin. Betrachten wir den Vorgang in diesem Sinne, so werden wir anzunehmen haben, dass im Antiserum zwei Substanzen[1]) vorhanden sind, von denen die eine natürlich den wirksamen Antiamboceptor darstellen muss. Die zweite Substanz würde die Aufhebung der Antiamboceptorwirkung bedingen und müsste, da dies erst bei grösseren Serummengen eintritt, in erheblich geringerer Konzentration vorhanden sein. Die Wirkungsart dieser letzteren Substanz scheint uns vorläufig am einfachsten die Annahme zu erklären, dass ihr Angriffspunkt in einer complementophilen Nebengruppe des Amboceptors gelegen ist, und dass deren Besetzung eine Wirkung auf das Amboceptormolekül zur Folge hat, derart, dass die gleichzeitige Anwesenheit von Antiamboceptor nicht mehr den Herantritt des Complements hindert. Ein derartiger Einfluss der Besetzung einer Amboceptorengruppe auf die Funktion einer anderen Gruppe hat sein Analogon in einer früher von dem einen von uns gemeinsam mit Marshall[2]) mitgeteilten Beobachtung. Es wurde damals mit Hilfe einer durch Marshall und Morgenroth[3]) zugänglich gewordenen Differenzierungsmethode für einen bestimmten Fall gezeigt, dass der an die Zelle verankerte Amboceptor, der das native Meerschweinchenserum seiner sämtlichen Complementfunktionen beraubte, nach Ausschaltung des dominanten Complements durch das Marshall-Morgenroth'sche Partialanticomplement die nicht dominanten Complemente nicht mehr zu absorbieren ver-

1) Dass ein gegen die complementophilen Gruppen gerichtetes Antiamboceptorenserum eine Vielheit von Partialantiamboceptoren besitzt, ist übrigens a priori anzunehmen, da ja die zur Immunisierung dienenden Amboceptoren eine grosse Anzahl differenter complementophiler Gruppen besitzen und gegen jede derselben ein besonderer Antikörper denkbar ist.

2) P. Ehrlich u. H. T. Marshall, l. c.

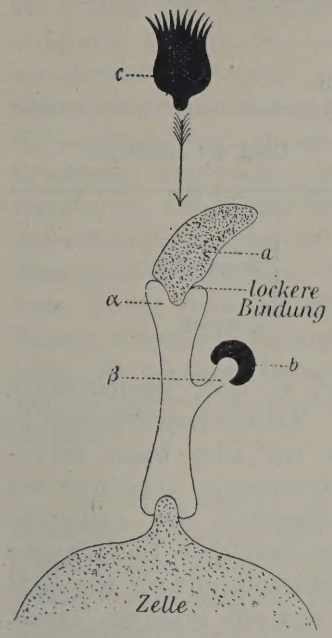
3) H. T. Marshall u. J. Morgenroth, Ueber Differenzierung von Complementen durch ein Partialanticomplement. Centralbl. f. Bakteriol., 1902, Bd. 31, No. 12.

mochte. Es war also eine Bindung des nicht dominanten Complements erst dann ermöglicht, wenn die entsprechende complementophile Gruppe des Amboceptors vorher das dominante Complement gefesselt hatte. In unserem Falle würde es sich um eine im Prinzip gleichartige Beeinflussung einer Gruppe durch die Besetzung einer anderen handeln, nur dass dieser Einfluss hier umgekehrter Art wäre, d. h. die Avidität des Amboceptors zum Antiamboceptor herabsetzte, und zwar, wie wir später sehen werden, wahrscheinlich derart, dass der Antiamboceptor zwar gebunden wird, die Bindung aber eine lockere bleibt, ohne eine Verfestigung zu erfahren. Ein Schema wird diese komplizierten Verhältnisse leichter verständlich machen (s. Figur 1).

Bezeichnen wir die beiden komplementophilen Gruppen des Amboceptors mit α und β, der Gruppe α entspreche der wirksame Antiamboceptor a, der Gruppe β der die Antiamboceptorwirkung aufhebende Antikörper b des Antiserums. Bei kleineren Mengen des Antiserums ist b durch seine geringe Konzentration praktisch zu vernachlässigen, und a hindert durch die Besetzung der Gruppe α den Herantritt des Komplements. Bei grösseren Antiserummengen aber tritt b in Reaktion, und die Besetzung der Gruppe β verändert die Reaktionsfähigkeit der Gruppe α in der Weise, dass entweder a überhaupt nicht mehr gebunden werden kann, wohl aber das entsprechende Komplement, oder aber, dass a zwar noch gebunden wird, die sekundäre Verfestigung dieser Bindung aber unterbleibt, so dass das Komplement noch Zutritt erlangt. Wir werden gleich sehen, dass die letztere Möglichkeit die wahrscheinlichere ist, müssen uns aber zunächst über die den Einfluss des Antiserumbestandteils b aufhebende Wirkung des normalen Kaninchenserums im Klaren sein. Aber ihr Verständnis bietet nach dem Gesagten keine Schwierigkeit mehr. Es ist nur eine weitere Konsequenz, wenn wir annehmen, dass im normalen Kaninchenserum, das ja, wie wir gesehen haben, die Wirkung von b schon in solch minimalen Mengen aufhebt, die entsprechende Gegengruppe β in so erheblicher Konzentration vorhanden ist, dass schon so geringe Mengen imstande sind, b zu neutralisieren und seinen Herantritt an den an die Zelle verankerten Amboceptor zu verhindern (siehe Figur 2).

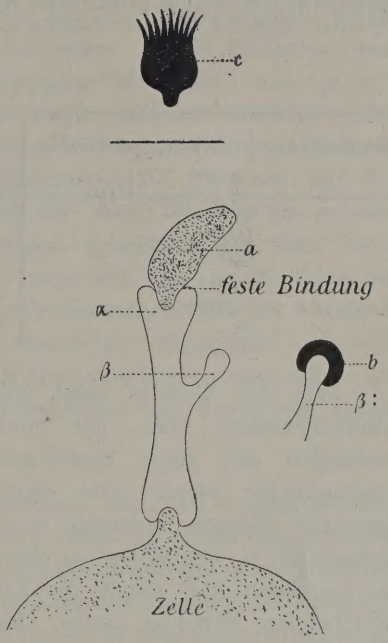
Die Frage nun, ob nach Besetzung der Gruppe β die Gruppe α mit a überhaupt nicht mehr reagiert, oder ob zwar die Reaktion eintritt, die sekundäre Verfestigung aber ausbleibt, liess sich durch folgende Ueberlegung entscheiden. Wenn nämlich die

Figur 1.



α und β: complementophile Amboceptorgruppen. a und b: Partialsubstanzen des Antiserums; a: der wirksame Antiamboceptor; b: der die Antiamboceptorwirkung aufhebende Antikörper; c: Complement.

Figur 2.



β: complementophile Gruppe eines Amboceptors des normalen Serums. Sonst wie in Figur 1.

letztere Annahme richtig ist, so müsste die primär ausgebliebene Verfestigung sekundär erfolgen, wenn es gelingt, das bereits gebundene b wieder zu entreissen. Es müsste also dann nachträglich die Heilwirkung des Antiamboceptors a in Erscheinung treten, wogegen, wenn a überhaupt nicht gebunden worden ist, deren Ausbleiben auch nach Entfernung von b zu erwarten wäre. Nun ist aber durch das Vorhandensein der Gruppe β in minimalen Mengen normalen Kaninchenserums die Möglichkeit gegeben, den bereits an die sensibilisierte Zelle verankerten Antikörper b wieder zu entreissen, und wir haben nicht verabsäumt, uns experimentell dieses Mittels zu bedienen. Wir verfuhren dabei in folgender Weise:

Sensibilisierte Blutkörperchen wurden mit einem Ueberschuss des Antiserums (0,25 ccm) digeriert, zu den abzentrifugierten Sedimenten wurde inaktiviertes normales Kaninchenserum in absteigenden Mengen zu-

gefügt. Die nochmals abzentrifugierten Blutkörperchen wurden in 0,1 ccm Meerschweinchenserum enthaltender Kochsalzlösung aufgeschwemmt. Das Resultat zeigt die folgende Tabelle 3.

Tabelle 3.

Inaktives normales Kaninchenserum ccm	Grad der Hämolyse
0,01 0,006 0,003 0,0015	wenig-mässig
0	komplett

Wie die Tabelle zeigt, gelingt es also, sensibilisierten Blutkörperchen, die mit einem Antiamboceptorüberschuss behandelt und durch Zentrifugieren von allen freien Serumbestandteilen befreit sind, durch nachheriges Digerieren mit geringen Mengen normalen Kaninchenserums den Antiserumbestandteil b wenigstens zu einem beträchtlichen Teil[1]) wieder zu entreissen und damit die Antiamboceptorwirkung wieder in Erscheinung treten zu lassen. Man wird also annehmen dürfen, dass der Antiamboceptor a gebunden worden und nur die Verfestigung dieser Bindung durch die Besetzung der Gruppe β ausgeblieben war, so dass durch die lockere Bindung von $a - \alpha$ dem Komplement der Zugang nicht gewehrt war.

Wir haben uns so lange bei der Analyse dieses Falls aufgehalten, weil sie wiederum zeigt, wie kompliziert die Dinge beim Mechanismus der Amboceptorwirkung liegen, wie es aber doch gelingt, scheinbar so paradoxe Erscheinungen vom Standpunkte der Amboceptorentheorie aus unter einheitliche Gesichtspunkte zu bringen. Wir haben es hier, wie wir gesehen haben, mit ausserordentlich komplizierten Verhältnissen zu tun, denen gegenüber die rudimentäre Sensibilisierungshypothese Bordet's nur allzu hilflos versagt.

Von praktischer Bedeutung ist das hier beschriebene Phä-

1) Dass die hemmende Wirkung auf diese Weise nicht vollständig hervorgerufen werden kann, mag wohl durch eine schnelle Verfestigung des einmal gebundenen b bedingt sein, die ein nur teilweises Sprengen durch das freie β gestattet. Aber jedenfalls zeigt unser Versuch mit aller Deutlichkeit das postulierte, dem von Bordet allgemein angegebenen gerade entgegengesetzte Verhalten.

nomen insofern, als es leicht zu der irrigen Annahme führen kann, dass der Antiamboceptor nur im Schutzversuch wirkt, nicht aber imstande ist, auf den schon an die Blutkörperchen verankerten Amboceptor einzuwirken. Man wird sich ja zur Orientierung über die letztere Frage natürlich zunächst eines Ueberschusses von Antiamboceptor bedienen, in der berechtigten Erwartung, dass, wenn der Antiamboceptor überhaupt auf den verankerten Amboceptor Einfluss hat, dieser Einfluss bei grossen Antiamboceptormengen am ehesten ersichtlich sein wird. Und dann kann es geschehen, dass man sich nur in der Zone bewegt, in der durch Antiamboceptorüberschuss die bei kleineren Mengen eintretende Heilung verdeckt ist. So mögen sich vielleicht die negativen Befunde Morgenroth's[1]), dem das auch von uns benutzte Antiamboceptorenserum zur Verfügung stand, erklären.

Die Demonstration der Tatsache, dass die immunisatorisch erzeugten Antiamboceptoren in der Regel gegen die complementophilen Gruppen gerichtet sind, fordert dazu auf, einige auf Grund der früheren Auffassung der Antiamboceptoren als auf die cytophile Gruppe einwirkender Antikörper gezogenen Schlüsse zu korrigieren. So müssen wir Bordet recht geben, wenn er die in der VI. Mitteilung über Hämolysine[2]) angegebene Differenzierung von Partialamboceptoren durch Antiamboceptoren in diesem Sinne nicht gelten lassen will. Es handelt sich um den durch Meerschweinchenserum einerseits, durch Ziegenserum andererseits completierbaren Amboceptor des vom Kaninchen durch Vorbehandlung mit Ochsenblut gewonnenen Immunserums. Man braucht bei der Completierung mit Ziegenserum in der Tat eine so erheblich grössere Menge von Amboceptor, dass die ausbleibende Wirkung der Antiamboceptoren auf die anti antilytische Funktion der gleichzeitig mitwirkenden normalen Amboceptoren bezogen werden muss. Aber durch diese Korrektion wird der in der erwähnten Arbeit gezogene Schluss von der Vielheit der Amboceptoren nicht etwa hinfällig. Dieselbe ist durch eine Reihe schwerwiegender andersartiger Argumente hinreichend gestützt, um das Vorhandensein von Partialamboceptoren unter die Tatsachen der Immunitätslehre zu rechnen. Wir erinnern hier

---

1) J. Morgenroth, Complementablenkung durch hämolytische Amboceptoren. Centralbl. f. Bakteriol., 1904, Bd. 35, No. 4.

2) Ehrlich u. Morgenroth, l. c.

nur daran, dass, wie gleichfalls in der VI. Mitteilung über Hämolysine durch wechselseitige elektive Absorption gezeigt ist, bei Behandlung von Tieren mit Ochsenblut zwei Fraktionen von Amboceptoren gebildet werden, von denen die eine nur auf Ochsenblut, die andere auch auf Ziegenblut einwirkt, und dass bei der Immunisierung mit Ziegenblut das ganz analoge entgegengesetzte Verhältnis Platz greift. Ebenso schlagend sprechen die von dem einen von uns in Gemeinschaft mit Morgenroth[1]) bei den Isolysinstudien gewonnenen Erfahrungen für die Vielheit der Amboceptoren, da hier solche gegen den komplementophilen Teil des Amboceptors wirkenden Antisubstanzen völlig ausgeschlossen sind. Wir müssen es daher als völlig ungerechtfertigt zurückweisen, wenn Bordet durch einen aus einem einzigen Versuch irrtümlich gezogenen Schluss sich veranlasst sieht, die Lehre von der Vielheit der Antikörper, speziell der Amboceptoren ein und desselben Immunserums zu desavouieren, während die Richtigkeit dieser Anschauung durch eine Reihe unanfechtbarer Beweise sichergestellt ist.

In gleicher Weise müssen wir den Bemerkungen Bordet's über die Komplementablenkung durch überschüssigen Amboceptor begegnen. Mag die Deutung Morgenroth's[2]), dass die Aufhebung der Hämolyse durch Zusatz eines Amboceptor-Antiamboceptorgemisches einer Komplementablenkung entspricht, auch irrig sein, so werden die bei baktericiden Seris gewonnenen Erfahrungen Neisser's und Wechsberg's[3]) dadurch doch in keiner Weise tangiert. Denn in den Neisser-Wechsberg'schen Versuchen ist überhaupt kein Antiamboceptor bei der Reaktion vorhanden. Es handelt sich nur um Bakterien, Amboceptor und Komplement, und trotzdem bleibt bei einem gewissen Ueberschuss von Amboceptor die Baktericidie aus. Das kann, wie Neisser und Wechsberg ausgeführt und Lipstein[4]) durch Widerlegung einiger dagegen erhobener Einwände bekräftet hat, ausschliesslich durch eine Ablenkung des Komplements durch freien von dem an die Zelle verankerten Ambo-

1) Ehrlich u. Morgenroth, Ueber Hämolysine. III. Mitteilung. Berliner klin. Wochenschr., 1900, No. 21.

2) J. Morgenroth, l. c.

3) M. Neisser u. F. Wechsberg, Ueber die Wirkungsart baktericider Sera. Münchener med. Wochenschr. 1901, No. 18.

4) A. Lipstein, Die Komplementablenkung bei baktericiden Reagenzglasversuchen und ihre Ursache. Centralbl. f. Bakteriol. 1902, Bd. 31, No. 10.

ceptor erklärt werden. Und dieser Deutung wird es wenig Abbruch tun, wenn Bordet, ohne eine Widerlegung auch nur zu versuchen, wohl mehr aus einem Gefühl der seiner Sensibilisierungstheorie drohenden Gefahr heraus versichert: „Pour nous, la théorie de la déviation du complément par l'amboceptеur est une légende."

Durch die neuen Versuche Bordet's hat die Amboceptorentheorie, wie wir gesehen haben, eine weitere wesentliche Stütze erfahren. Die Tatsache, dass der Amboceptor ausser der cytophilen Gruppe noch andere Affinitäten besitzt, ist durch die Analyse der Antiamboceptorenwirkung aufs deutlichste bewiesen, und der Umstand, dass durch die Besetzung dieser Gruppen dem Komplement der Zugang gesperrt ist, zeigt, dass sie komplementophiler Art sind. Der gegen die Receptorenlehre gerichtete Angriff Bordet's muss als jeglicher Berechtigung entbehrend zurückgewiesen werden, seine Versuche sind als eine willkommene Ergänzung der für die Amboceptorentheorie sprechenden Argumente zu begrüssen[1]).

1) Der Irrtum, der in der früheren Auffassung der Antiamboceptoren als Antikörper der cytophilen Gruppe gelegen war, bezieht sich lediglich auf die Lokalisation des Angriffspunktes. Es bietet sich hier ein sehr naheliegender Vergleich in den chemischen Substitutionen am Benzoekern, die je nachdem in Ortho-, Meta- oder Para-Stellung erfolgen können. Dass bei so schwierigen Problemen anfangs einmal eine falsche Lokalisation, die bei tiefer dringender Kenntnis zu korrigieren ist, supponiert werden kann, ist selbstverständlich. Und keinem geringeren als Kekulé selbst ist ja ein derartiger Lapsus beim Aufstellen einer Verbindung widerfahren, ohne dass dadurch seiner fruchtbringenden Hypothese Abbruch geschah. Nachdem aber in unserem Fall durch die Demonstration der Komplementoidverstopfung, welche ja in ihrem Wesen dem Mechanismus der Antiamboceptorenwirkung entspricht, und durch die Arbeiten Pfeiffer's und Friedberger's der Weg geebnet war, war es nicht mehr schwer, das Richtige zu treffen und die Angriffsstelle des Antiamboceptors auf die komplementophile Gruppe zu verlegen. Dass aber hierdurch ein altes Postulat der Seitenkettentheorie erfüllt ist, bedarf keiner weiteren Erörterung. Es wäre daher interessant, wenn Bordet nach seiner Sensibilisierungstheorie die Tatsachen erklären und das Rätsel deuten wollte, dass die Sensibilisatoren, die sich mit dem Komplement nicht vereinigen sollen, immunisatorisch gerade Substanzen erzeugen, deren Eigenschaften genau solche sind, wie man sie von Immunisationsprodukt „komplementophiler Gruppen" fordern muss.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 24.